

Случай фиксационной амнезии при гистиоцитозе из клеток Лангерганса с поражением центральной нервной системы

Лукина Л.В., Михайлов В.А., Ананьева Н.И., Мазо Г.Э., Ситник Л.И., Касьянов Е.Д.

СПб ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России
Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) является редкой патологией с не установленными до настоящего времени этиологией и патогенезом. Врачам-клиницистам крайне редко приходится сталкиваться с гистиоцитарным поражением центральной нервной системы (ЦНС), доля случаев которого составляет всего 1–4% всех полисистемных и полиочаговых костных форм заболевания. Представлен клинический случай фиксационной амнезии у пациентки с очаговым поражением головного мозга при ГКЛ. Дано описание наиболее характерных клинических особенностей и представлен алгоритм диагностики при гистиоцитарном поражении головного мозга. Подробно рассмотрены результаты экспериментально-психологического обследования пациентки и описана клиническая картина фиксационной амнезии. Представлены нейровизуализационные данные поражения гипоталамо-гипофизарной области и височной кости с вовлечением слуховых структур. На основании клинических данных сделан вывод о неспецифичности как клинической, так и нейровизуализационной картины гистиоцитарного поражения ЦНС, что затрудняет диагностический поиск при ГКЛ. Для правильной диагностики и своевременного лечения необходимо проведение биопсии патологического очага с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием материала.

Ключевые слова: гистиоцитоз из клеток Лангерганса; центральная нервная система; фиксационная амнезия; нейровизуализация.

Контакты: Лариса Викторовна Лукина; larisalu@yandex.ru

Для ссылки: Лукина ЛВ, Михайлов ВА, Ананьева НИ и др. Случай фиксационной амнезии при гистиоцитозе из клеток Лангерганса с поражением центральной нервной системы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(6):117–123. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-117-123

A case of fixation amnesia in Langerhans cell histiocytosis involving the central nervous system

Lukina L.V., Mikhailov V.A., Ananyeva N.I., Mazo G.E., Sitnik L.I., Kasyanov E.D.

*V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health, Saint Petersburg
3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019, Russia*

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare disease with hitherto unknown etiology and pathogenesis. It is extremely rare for clinicians to encounter histiocytic lesions of the central nervous system (CNS); the proportion of cases of which is only 1–4% of all polysystemic and multifocal bone lesions. The paper describes a clinical case of fixation amnesia in a female patient with focal brain lesions in LCH. It depicts the most characteristic clinical features and presents an algorithm for the diagnosis of histiocytic brain lesion. The results of the experimental psychological examination of the patient are considered in detail and the clinical presentations of fixation amnesia are described. There are neuroimaging data showing the lesions in the hypothalamic-pituitary region and temporal bone, which involve the auditory structures. The clinical findings have led to the conclusion that both the clinical and neuroimaging patterns of histiocytic lesions in the CNS are non-specific, which complicates the diagnostic search in LCH. For correct diagnosis and timely treatment, it is necessary to perform a biopsy of the pathological focus, followed by histological and immunohistochemical examination of the material.

Keywords: Langerhans cell histiocytosis; central nervous system; fixation amnesia; neuroimaging.

Contact: Larisa Viktorovna Lukina; larisalu@yandex.ru

For reference: Lukina LV, Mikhailov VA, Ananyeva NI, et al. A case of fixation amnesia in Langerhans cell histiocytosis involving the central nervous system. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(6):117–123. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-117-123

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) — это заболевание, в основе которого лежит аномальная пролиферация и аккумуляция в органах и тканях патологических клеток Лангерганса, ведущая к локальному повреждению и нарушению функции пораженных органов [1]. Данная нозологическая форма относится к гистиоцитарным болезням и объединяет в себе гетерогенную группу заболе-

ваний (эозинофильная гранулема, болезнь Хэнда–Шуллера–Крисчена и болезнь Абта–Леттерера–Зиве), кодирующихся в Международной классификации болезней 10-го пересмотра в двух рубриках: D76.0 — гистиоцитоз из клеток Лангерганса, не классифицированный в других рубриках, и C96.0 — болезнь Леттерера–Зиве (нелипидный ретикулоэндотелиоз, ретикулез).

История изучения ГКЛ насчитывает более 100 лет с момента описания первого клинического наблюдения. В 1973 г. С. Nezelof и соавт. [2] идентифицировали гистиоциты из гранулем как клетки, несущие структурно-функциональные маркеры эпидермальных клеток Лангерганса, отличительной чертой которых являются уникальные клеточные тельца — «гранулы Бирбека». В связи с этим открытием в 1987 г. Международная группа исследователей гистиоцитарных заболеваний заменила историческое название патологии «гистиоцитоз X», использовавшееся с 1953 г., на термин «гистиоцитоз из клеток Лангерганса», как отражающий морфологическую основу заболевания.

ГКЛ является относительно редкой и малоизученной патологией, в основном встречающейся в раннем детском возрасте с частотой 3–10 случаев на 1 млн детского населения в год. У взрослых ГКЛ выявляется еще реже — с частотой, не превышающей одного случая на 560 тыс. человек.

Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка Д., 36 лет, обратилась к неврологу по настоянию и в сопровождении родственников. Активно жалоб не предъявляла, при расспросе отмечала ухудшение памяти, увеличение массы тела, снижение слуха, общую слабость, сонливость, жажду. Со слов матери, пациентка в последние месяцы стала апатична, безынициативна, безразлична к происходящему вокруг, не проявляла интереса к своим детям и перестала заботиться о них, пренебрегала личной гигиеной, большую часть дня проводила лежа в постели, хотя раньше была достаточно энергична. Родственники обратили внимание на прогрессирующее ухудшение у больной краткосрочной памяти: стала забывать, о чем беседовала с окружающими несколько часов назад, перестала фиксировать происходящие вокруг нее события, совершала туалет и принимала пищу только после напоминания.

Из анамнеза заболевания известно, что 3 года назад, после вторых родов, пациентка стала прогрессивно набирать массу тела при сохранении прежнего режима питания — с 65 до 110 кг за полгода. Спустя 6 мес, на фоне продолжающейся увеличиваться массы тела, у женщины развилась аменорея, появились полиурия, полидипсия, из-за чего она вынуждена была употреблять до 15 л жидкости в сутки, а также вспышки беспричинной агрессии. Тогда же прошла обследование у эндокринолога по месту жительства, был поставлен диагноз «несахарный диабет» и назначен десмопрессин в дозе 180 мкг/сут (60 мкг утром, 120 мкг на ночь), который больная принимала постоянно. Нейровизуализационное исследование головного мозга не проводилось. Около 2 лет назад пациентку стали беспокоить рецидивирующие двусторонние гнойные средние отиты, сопровождавшиеся выраженным боковым синдромом и прогрессирующим снижением слуха. Выполнена аудиометрия, при которой выявлено двустороннее снижение костной проводимости от легкой до умеренной степени на частотах 2,4 кГц как проявление двусторонней кондуктивной тугоухости справа II степени, слева — I степени. Назначенная антибактериальная терапия положительного эффекта не имела — боли сохранялись, слух продолжал падать, больше на левое ухо. В связи с этим было выполнено оперативное вмешательство: рерадикальная тимпаноластика на левом ухе по поводу левостороннего хронического гнойного среднего отита. После проведенного хирургического

лечения пациентка отметила улучшение слуха. Спустя 6 мес, на фоне психотравмирующей ситуации личного характера, больная впервые обратила внимание на ухудшение памяти в виде легкой забывчивости в быту. Через 2 мес у пациентки развился острый эпизод потери памяти: выйдя из магазина, не могла вспомнить, как она туда попала, где оставила машину и была вынуждена позвонить родственникам, чтобы ее забрали домой. В то же время впервые была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастным усилением, при которой выявлено объемное образование гипоталамо-гипофизарной зоны. С результатами обследования обратилась на консультацию к нейрохирургу, установлен диагноз: «Объемное образование гипофиза и гипоталамуса», в проведении биопсии было отказано ввиду особенностей локализации патологического очага и сложности доступа. По настоянию родственников больная обратилась в клинику в Израиле, где ей была выполнена стереотаксическая биопсия объемного образования. Гистопатологическое исследование биоптата показало наличие воспалительного или гранулематозного поражения. Дальнейшее исследование биоптата не проводилось, с полученными данными пациентка обратилась за консультацией к неврологу в связи с прогрессирующим расстройством памяти.

Анамнез жизни: родилась и проживает в Краснодарском крае. Первый ребенок в семье, имеет младшую родную сестру и двух сводных братьев по линии отца. Сестра и братья здоровы. Образование высшее, окончила Кубанский аграрный университет по специальности «экономист». До рождения детей работала на госслужбе по специальности. Вышла замуж в 29 лет, в настоящее время 2 года в разводе. Имеет двух малолетних дочерей 3 и 1,5 лет.

Пациентка рождена от физиологически протекавшей беременности, срочных родов. Раннее развитие без особенностей. В дошкольном возрасте наблюдалась педиатром, как часто болеющий ребенок, а также со сномворением. С 9 до 10 лет страдала энурезом. Черепно-мозговые травмы и потери сознания отрицает. Перенесенные оперативные вмешательства: в детстве — аппендэктомия, аденономия, дважды родоразрешение путем кесарева сечения, рерадикальная тимпаноластика на левом ухе. Инфекционный и аллергологический анамнез спокойные. Наследственность не отягощена. Вредных привычек не имеет.

Объективные данные: соматический статус — состояние удовлетворительное. Температура тела 36,6 °С. Рост — 165 см, масса тела — 115 кг. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Множественные стрии на коже передней брюшной стенки и спине. Частота дыхания — 17 в 1 мин. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Перкуторно — ясный легочный звук. Артериальное давление — 125/80 мм рт. ст., пульс — 68 уд/мин. Границы сердца перкуторно не увеличены. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот правильной формы, не вздут, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

Неврологический статус: менингеальные симптомы отрицательные. Глазные щели D=S. Двусторонний экзофтальм. Зрачки D=S, фотореакция и реакция на аккомодацию с конвергенцией живые. Движения глазных яблок в полном объеме. При ориентировочной проверке поля зрения не ограничены. Горизонтальный мелкокоразмашистый нистагм в крайнем правом

отведении. Чувствительность на лице не изменена. Лицевая мускулатура напрягается симметрично. Снижен слух с двух сторон. Язык и язычок по средней линии. Глотание, фонация и артикуляция в норме. Рефлексы орального автоматизма отсутствуют. Объем активных и пассивных движений в конечностях полный. Тонус мышц конечностей физиологический. Мышечная сила достаточная. Сухожильные и периостальные рефлексы средней живости, $D=S$. Патологические рефлексы не определяются. Глубокая и поверхностная чувствительность не изменена. В позе Ромберга устойчива. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Нарушена статодинамическая функция позвоночника. Функции тазовых органов контролирует.

Клинический анализ крови: СОЭ 42 мм/ч, остальные показатели без особенностей. Биохимический анализ крови и общий анализ мочи — в норме. Исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ): прозрачная, реакция Нонне–Апельта отрицательная, реакция Панди ++, белок — 6,6 г/л, цитоз — 0, эритроциты — 0–3 в п/зр., глюкоза — 5,5 ммоль/л, относительная плотность ликвора — 1015, рН — 7,5. Для исключения саркоидоза выполнен анализ на АПФ — результат отрицательный.

Компьютерная томография грудной клетки — патологических изменений не выявлено. Рентгенограмма черепа — без патологических изменений.

На рис. 1 представлены мультиспиральные компьютерные томограммы пирамид височных костей (до проведения оперативного лечения).

На рис. 2 (а–ж) представлены данные МРТ головного мозга с контрастным усилением (первое обращение).

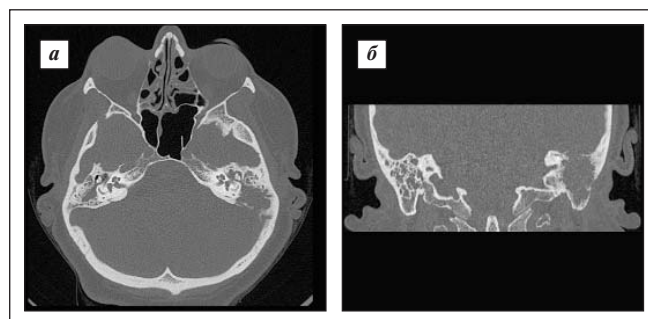


Рис. 1. Мультиспиральные компьютерные томограммы пирамид височных костей (а, б). Обширная зона деструкции в пирамиде левой височной кости с истончением кортикальной пластинки верхней грани пирамиды

Fig. 1. Multispiral computed tomography scans of the temporal bone pyramids (a, b). Extensive destruction zone in the pyramid of the left temporal bone with the thinned cortical plate of the upper edge of the pyramid

На рис. 3 (а–в) представлены данные МРТ головного мозга с контрастным усилением (спустя 2 мес после первого исследования и через 1 мес после рерадикальной тимпанопластики на левом ухе).

Электроэнцефалография — основной ритм дезорганизован, неустойчив по частоте. Регистрируется периодическое нерегулярное тета- и дельта-замедление ($S>D$) с акцентом в передних отделах. Эпилептиформная активность типичной морфологии не зарегистрирована.

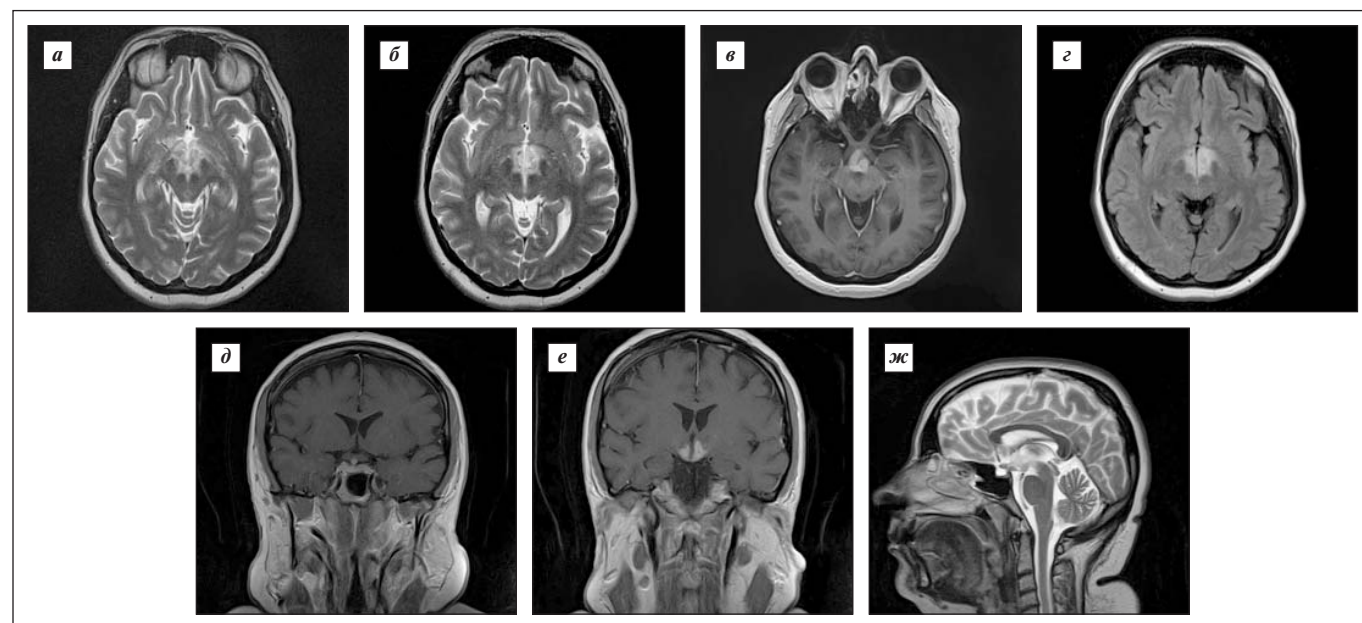


Рис. 2. Магнитно-резонансные томограммы головного мозга: T2-ИП, T2 Flair-ИП (а, б); аксиальная плоскость, T1-ИП с контрастным усилением (в, г); корональная плоскость (д, е); T2-ВИ, сагиттальная плоскость (ж).

Визуализируется мягкотканное образование гипоталамуса с компрессией III желудочка. Гиперинтенсивный сигнал на T2, T2 Flair, T1-ВИ после контрастирования. Пустое турецкое седло, утолщение воронки гипофиза

Fig. 2. Brain magnetic resonance images: T2-IP, T2 Flair-IP, axial plane (a, b); contrast-enhanced T1-IP (c, d); coronal plane (e, f); T2-WI, sagittal plane (g). Soft tissue mass in the hypothalamus with compression of the third ventricle is visualized. A hyperintense signal on T2, T2 Flair, T1-WI after contrasting. Empty sella turcica, infundibular thickening

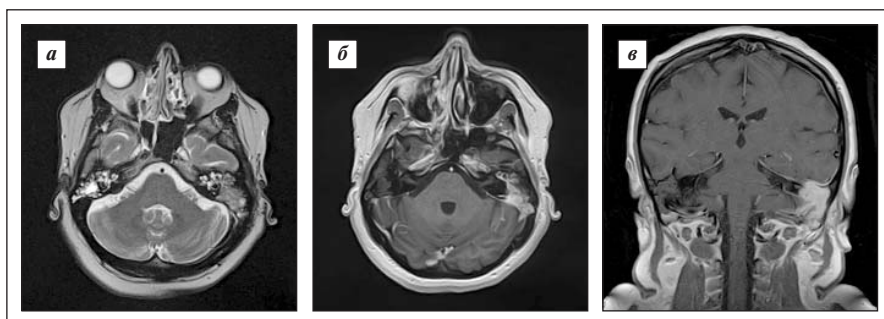


Рис. 3. Магнитно-резонансные томограммы головного мозга, T2-, T2 Flair-ИП, аксиальная плоскость (а, б); T1-ИП с контрастным усилением, корональная плоскость (в). Гиперинтенсивный сигнал от воздухоносных клеток пирамиды правой височной кости на T2-, T2 Flair-ИП без контрастного усиления и на T1-ВИ после контрастирования, обширная однородная зона гиперинтенсивного сигнала в пирамиде левой височной кости на T2-, T2 Flair-ИП с однородным контрастным усилением от мягкотканного компонента после контрастирования.

Повышение сигнала от оболочек левой височной доли

Fig. 3. Brain magnetic resonance images, axial T2-, T2 Flair-IP (a, b); coronal contrast-enhanced T1-IP (c). A hyperintense signal from the airway cells of the pyramid of the right temporal bone on non-contrast-enhanced T2-, T2 Flair-IP and on contrast-enhanced T1-WI, an extensive homogeneous zone of a hyperintense signal in the pyramid of the left temporal bone on homogeneous contrast-enhanced T2-, T2 Flair-IP with a soft tissue component after contrasting. An increased signal from the lining of the left temporal lobe

Для уточнения характера нарушений памяти пациентке было проведено экспериментально-психологическое обследование.

Контакту доступна, на вопросы отвечает в их контексте. Речь правильная, фразовая, тихая, монотонная. В беседе доброжелательна, пассивна, безынициативна, несколько депримирована, апатична к происходящему. В собственной личности ориентирована правильно, в месте — частично, во времени — почти полностью дезориентирована. Фон настроения описывает как хороший. Эмоционально лабильна, в беседе быстро истощается. Фиксирована на психотравмирующих событиях в своей жизни. Аппетит повышен. Избыточная сонливость в дневное время.

Инструкции понимает и выполняет правильно. В работе пассивна, задания выполняет с некоторым побуждением к деятельности. Повышенно истощаема.

Нарушений процесса мышления на момент обследования не обнаружено, процессы анализа, синтеза, сравнения, обобщения относительно сохранены. Уровень понятийного мышления не снижен.

Темп сенсомоторных реакций соответствует нормативным значениям (время прохождения одной таблицы Шульте — 41,75 с), неравномерен, с отчетливой тенденцией к истощаемости по гиперстеническому типу. При выполнении «отсчитывания» (100—7) допускает только три ошибки. Счет, понимание разрядности чисел не нарушены. Корректировочную пробу выполняет в неравномерном темпе, с признаками истощаемости психических процессов, снижения устойчивости и концентрации произвольного внимания. Продуктивность психической деятельности снижена и имеет неустойчивый характер.

Объем кратковременной памяти снижен — три единицы. При использовании теста «10 слов» после первого

предъявления запоминает только три слова из 10, максимально воспроизводит не более пяти слов (кривая запоминания имеет вид 3—5—4—5—5—6—6—5), фиксируются парафазии. При отсроченном воспроизведении через 1 ч не смогла вспомнить ни одного из 10 слов. Сложные предложения в условиях интерференции повторить не может. При выполнении теста зрительной реценции Бентона правильно выполняет только три простых задания из 10, допустив множество грубых ошибок с увеличением числа ошибок к концу задания, имеются ошибки в виде персевераций. Самостоятельное рисование по заданию доступно.

Таким образом, на фоне выраженной истощаемости психических процессов по гиперстеническому типу выявляются нарушение усвоения, переработки, воспроизведения информации, сужение объема оперативной памяти, нарушение фиксации текущей информации, проявление амнестической дезориентировки. Кроме того, отмечается снижение эмоционально-волевых, мотивационных характеристик, общая инактив-

ность, безынициативность. Заключение: амнестический вариант с нарушением фиксации текущей информации, с элементами амнестической дезориентировки, нарушением регуляторных функций на фоне повышенной истощаемости психических процессов.

Осмотр психиатром: жалоб активно не предъявляет. В сознании, контакту доступна. Внешне опрятна, поза и походка без особенностей. Речь нормальная по темпу и громкости, в беседе не заинтересована. Признаков снижения настроения не обнаруживает, суточных колебаний в состоянии нет. Эмоционально лабильна. На первый план выступают грубые нарушения фиксации памяти; во времени и месте не ориентируется. Кроме того, пациентка амнезировала длительный период своей жизни, включая эмоционально значимые события; отмечаются псевдореминисценции (считала, что ей только предстоит развод, хотя он уже произошел). Навязчивых, бредовых идей, а также расстройств восприятия не выявлено. Употребление психоактивных веществ пациентка и сопровождающая ее родственница отрицают. Заключение: данных, свидетельствующих о наличии конверсионных расстройств или расстройств настроения, не получено. Корсаковский синдром неясного генеза.

На основании жалоб, клинической картины заболевания и полученных данных обследований дифференциальная диагностика проводилась между опухолевым и инфекционным процессом, вызывающим развитие гранулематоза (туберкулез, бруцеллез, Ку-лихорадка), саркоидозом, а также гистиоцитарным заболеванием. Было решено провести повторное исследование: иммуногистохимию и полимикробную ПЦР из материала биоптата. Получены следующие результаты:

— полимикробная ПЦР: данных о наличии инфекционных организмов не получено;

— иммуногистохимия: гранулемоподобные поражения положительны при иммуногистохимии на CD1 и BRAFV600E, что соответствует гистиоцитозу из клеток Лангерганса.

В результате анализа анамнестических и клинических данных, результатов обследования, в первую очередь гистологического, иммуногистохимического и нейровизуализационного, пациентке был поставлен диагноз: «Гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением гипоталамо-гипофизарной области с несахарным диабетом, хроническим двусторонним отитом и фиксационной амнезией». Для выявления возможных патологических очагов в других органах и системах больной было рекомендовано выполнение позитронно-эмиссионной томографии всего организма. До получения результатов исследования форма ГКЛ расценивалась как моно-системная многоочаговая (гипоталамо-гипофизарная область и среднее ухо) с поражением центральной нервной системы (ЦНС).

Для дальнейшего лечения больная была переведена в отделение онкогематологии для проведения химиотерапии с рекомендацией повторного прохождения экспериментально-психологического обследования и консультации психиатра через 6 мес. Вопрос о включении в курс лечения мексантина в стандартных дозировках был отложен до обсуждения целесообразности назначения препарата с онкологами.

Обсуждение

Гистиоцитозы — это группа редких и весьма разнообразных по агрессивности и биологическому потенциалу заболеваний, объединенных наличием пролиферативных процессов в моноцитарно-макрофагальной системе. В эту группу входят абсолютно разные по клиническому течению заболевания: от системных новообразований до единичных доброкачественных гранулем. Несмотря на то что заболевание было описано достаточно давно, этиология и патогенез ГКЛ до настоящего времени остаются предметом дискуссий [3]. Эта патология сочетает в себе черты как новообразования, так и реактивного процесса. Известно, что около половины пациентов имеют соматическую мутацию в патологических клетках Лангерганса V600E в гене BRAF [4]. Считается, что к развитию заболевания приводит клonalная пролиферация эпидермальных гистиоцитов, источником которых является костный мозг. Опухоли гистиоцитарного происхождения развиваются из клеточных субпопуляций, дифференцирующихся в мононуклеарные фагоциты и дендритные клетки. При гистологическом исследовании со стандартной окраской гематоксилином и эозином в очагах поражения наблюдается инфильтрация крупными округлыми клетками со складчатым ядром и обильной бледной цитоплазмой — патологическими клетками Лангерганса. Кроме эпидермальных гистиоцитов, клеточный инфильтрат содержит лимфоциты, эозинофилы, моноциты, макрофаги. При электронной микроскопии выявляется характерная цитоплазматическая структура, по форме напоминающая теннисную ракетку, — «гранула Бирбека», являющаяся характерным морфологическим признаком. Иммуногистохимическое исследование позволяет верифицировать диагноз путем окрашивания клеток инфильтрата реагентом, специфичным к антигенам CD1a и CD207 (лангерин). Характерны также экспрессия белка S100, α -D-маннозидаза, АТФаза [1].

За время изучения ГКЛ достигнут значительный прогресс в описании клинической картины и лечения заболевания и, в меньшей степени, в понимании этиологии и патофизиологии процесса. ГКЛ является разнообразной по клиническим проявлениям и типу течения патологией: от локализованных форм с доброкачественным течением и спонтанным выздоровлением до диссеминированных форм с быстропрогрессирующим течением и летальным исходом либо рецидивирующим типом течения с исходом в необратимую инвалидизацию [3, 5]. В патологический процесс могут быть вовлечены в разных сочетаниях любые органы и системы. В зависимости от числа пораженных органов выделяют моно- и мультисистемные формы заболевания. Моносистемная форма может протекать с одним очагом поражения (одноочаговые) или двумя и более очагами (многоочаговые), с нарушением и без нарушения функции жизненно важных органов [6]. Моносистемная форма заболевания чаще наблюдается у взрослых людей молодого возраста.

Данные об особенностях течения ГКЛ у взрослых крайне ограничены [7, 8]. Многие авторы сходятся во мнении, что данное заболевание часто проявляется симптомами, которые легко принять за проявления другой патологии [9–11]. В 15% случаев заболевания у взрослых людей развивается мультисистемное поражение [12]. В 10–60% случаев заболевания имеет место изолированный легочный ГКЛ, протекающий бессимптомно и выявляющийся при случайных рентгенологических исследованиях в виде очаговой диссеминации на фоне усиленного и сетчато-тяжистого легочного рисунка. Частые внелегочные проявления ГКЛ — кистозное поражение костей (60–80%), поражения кожи (40–50%), лимфатических узлов (4%) и несахарный диабет. В структуре причин центрального несахарного диабета ГКЛ встречается у 3% пациентов [13] и развивается при поражении задней доли гипофиза и может сочетаться с дисфункцией передней доли гипофиза или гипоталамической дисфункцией (ожирение, аменорея). Несахарное мочеизнурение возникает в результате инфильтрации гипоталамо-гипофизарного тракта гистиоцитами [14, 15], что хорошо визуализируется при проведении контрастной МРТ [16]. Классическая триада ГКЛ, или болезни Хенда–Шюллера–Крисчена, включает дефекты черепных костей, экзофтальм и несахарный диабет. Также для ГКЛ характерно длительное и рецидивирующее течение наружного отита, резистентного к антимикробной терапии, вследствие чего ошибочно диагностируется отомикоз [1]. Также может встречаться средний отит, который обычно сочетается с поражением стромы височной кости и приводит к глухоте.

Поражение ЦНС при ГКЛ встречается очень редко: в 1–4 % всех случаев полисистемной и полиочаговой костной формы — и может носить характер объемного образования или очаговый дегенеративный характер. Интракраниальные поражения при гистиоцитозе недооцениваются как по частоте, так и по многообразию. Считается, что риск поражения вещества головного мозга наибольший у больных с очагами в костях черепа и несахарным диабетом. Анализ литературы показывает, что более чем в половине случаев встречаются деструкции костей черепа, нередко с мягкотканым компонентом, распростра-

нящимся интракраниально [17–19]. Реже встречаются поражения гипоталамо-гипофизарной области, менингеальные поражения, вовлечение в патологический процесс белого вещества и базальных ганглиев, а также атрофия мозга [20].

По данным МРТ выделяют три основных типа изменений: диффузные изменения в белом веществе (чаще в мозжечке и стволе мозга); хорошо отграниченные изменения в белом и сером веществе (чаще в мосту и перивентрикулярной ткани полушарий большого мозга); экстрапаренхиматозные образования (обычно двусторонние и симметричные, расположенные в твердой мозговой оболочке; иногда вовлекаются сосудистые сплетения боковых желудочков и оболочки зрительного нерва). Клиническая картина поражения головного мозга зависит от локализации и активности процесса. В ЦСЖ изменения при ГЛК не характерны. В доступной литературе нам не удалось найти данных о расстройствах памяти, возникающих при локализации очага ГЛК в ЦНС, и сравнить их с нашим наблюдением.

Данное клиническое наблюдение интересно тем, что расстройства памяти, особенно у пациентов молодого возраста, встречаются в практике невролога и психиатра неча-

сто, еще реже клиницистам приходится сталкиваться с гистиоцитарными болезнями и рассматривать их как причину когнитивных нарушений. В литературных источниках нам не встретились убедительные эпидемиологические данные о частоте поражения различных отделов головного мозга при ГЛК, а также случаях нарушений памяти при данной патологии.

В представленном клиническом случае хочется отметить позднее нетипичное начало и малосимптомность заболевания у пациентки: из клинических проявлений имели место нарушения памяти, неполная триада болезни Хенда–Шюллера–Крисчена (экзофтальм и сахарный диабет) и рецидивирующие двусторонние средние гнойные отиты. Отсутствовали наиболее часто встречающиеся при ГЛК поражения кожи и легких.

Редкая встречаемость и неспецифичность симптомов, включая данные нейровизуализации, по-видимому, являются основными причинами трудности диагностики ГЛК. Наиболее достоверным методом диагностики является гистологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала. Поэтому проведение стереотаксической биопсии головного мозга необходимо во всех случаях подозрения на ГЛК с поражением ЦНС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Румянцев АГ, Масчан АА, Масчан МА, Новичкова ГА. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Москва; 2014. 17 с.
[Rumyantsev AG, Maschan AA, Maschan MA, Novichkova GA. *Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu gistotsitoza iz kletok Langergansa* [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis]. Moscow; 2014. 17 p. (In Russ.)].
2. Nezelof C, Basset F, Rousseau MF. Histiocytosis X histogenetic arguments for a Langerhans cell origin. *Biomedicine*. 1973 Sep;18 (5):365–71.
3. Degar BA, Rollins BJ. Langerhans cell histiocytosis: malignancy or inflammatory disorder doing a great job of imitating one? *Dis Model Mech*. Sep–Oct 2009;2(9–10):436–9. doi: 10.1242/dmm.004010
4. The French Langerhans' cell Histiocytosis Group. A multicentric retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. *Arch Dis Child*. 1976;75(1):17–24. doi: 10.1136/adc.75.1.17
5. Grois N, Pötschger U, Prosch H, et al. Risk factors for diabetes insipidus in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(2):228–33. doi: 10.1002/pbc.20425
6. Казаков ДВ, Кемпф В, Самцов АВ, Бург Г. Злокачественные опухоли лимфоидной ткани с поражением кожи: современные принципы диагностики и краткая характеристика основных нозологических форм. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2002;(1):23–33.
[Kazakov DV, Kempf V, Samtsov AV, Burg G. Malignant tumors of lymphoid tissue with skin lesions: modern diagnostic principles and a brief description of the main nosological forms. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2002;(1):23–33 (In Russ.)].
7. Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-HistioNet. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:72. doi: 10.1186/1750-1172-8-72
8. Allen CE, Ladisch S, McClain KL. How I treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2015;126(1):26–35. doi: 10.1182/blood-2014-12-569301
9. Войтковская КС, Черняев АЛ. Гистиоцитоз легких из клеток Лангерганса. *Пульмонология*. 2013;(1):90–4. doi: 10.18093/0869-0189-2013-0-1-90-94
[Voytkovskaya KS, Chernyayev AL. Lung histiocytosis from Langerhans cells. *Pul'monologiya*. 2013;(1):90–4. doi: 10.18093/0869-0189-2013-0-1-90-94 (In Russ.)].
10. Biswas A, Donahoe M. The many faces of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2014 Oct 20;31(3):244–8.
11. Леншин АВ, Ильин АВ, Крайнов СА. Лучевая диагностика гистиоцитоза из клеток Лангерганса. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2017;(63):98–107. doi: 10.12737/article_58e461e7bbc268.71298937
12. [Lenshin AV, Il'in AV, Krainov SA. X-ray diagnostics of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2017;(63):98–107 doi: 10.12737/article_58e461e7bbc268.71298937 (In Russ.)].
13. Vassallo R, Ryu J, Schroeder DR, et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med*. 2002;346(7):484–90. doi: 10.1056/NEJMoa012087
14. Дедов ИИ, Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ. Открытое проспективное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения десмопрессина в форме назального спрея у пациентов с центральным сахарным диабетом: фармакоэкономические аспекты. *Лечащий врач*. 2010;(9):2–5.
[Dedov II, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa. An open-label prospective clinical study evaluating the efficacy and safety of desmopressin nasal spray in patients with central diabetes insipidus: pharmacoeconomic aspects. *Lechashchiy vrach*. 2010;(9):2–5 (In Russ.)].
15. Götz G, Fichter J. Langerhans'-cell histiocytosis in 58 adults. *Eur J Med Res*. 2004 Nov 29;9(11):510–4.
16. Makras P, Alexandraki KI, Chrousos GP, et al. Endocrine manifestations in Langerhans cell histiocytosis. *Trends Endocrinol Metab*. 2007 Aug;18(6):252–7. doi: 10.1016/j.tem.2007.06.003. Epub 2007 Jun 27.

16. Дзеранова ЛК, Пигарова ЕА, Петрова ДВ. Объемные образования гипоталамической области и нарушение центральной регуляции гомеостаза. *Ожирение и метаболизм*. 2014;(3):42-50. doi: 10.14341/OMET2014342-50 [Dzeranova LK, Pigarova EA, Petrova DV. Space-occupying lesions of the hypothalamic region and disorders of the central regulation of homeostasis. *Ozhireniye i metabolismm*. 2014;(3):42-50. doi: 10.14341/OMET2014342-50 (In Russ.)].
17. D'Ambrosio N, Soohoo S, Warshall C, et al. Craniofacial and intracranial manifestations of Langerhans cell histiocytosis: report of findings in 100 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(2):589-97. doi: 10.2214/AJR.07.3573
18. Woo KL, Harris GJ. Eosinophilic granuloma of the orbit: understanding the paradox of aggressive destruction responsive to minimal intervention. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2003;19(6):429-39.
19. Kitsoulis PV, Paraskevas G, Vrettakos A, Manni A. A case of eosinophilic granuloma of the skull in an adult man: a case report. *Cases J*. 2009 Dec 4;2:9144. doi: 10.1186/1757-1626-2-9144
20. Prayer D, Grois N, Prosch H, et al. MR Imaging Presentation of Intracranial Disease Associated with Langerhans Cell Histiocytosis. *Am J Neuroradiol*. 2004;25(5):880-91.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.09.2020/30.10.2020/5.11.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Лукина Л.В. <https://orcid.org/0000-0001-8500-7268>

Михайлов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>

Ананьева Н.И. <https://orcid.org/0000-0002-7087-0437>

Мазо Г.Э. <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

Касьянов Е.Д. <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>